



Г.Д. Фадеевко^{1,2},
К.А. Просолєнко¹, Е.А. Лапшина¹

¹ Харьковський національний медичний
університет

² ГУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України», Харків

Возможности селенотерапии при хроническом панкреатите

Ключевые слова

Селенодефицит, хронический панкреатит, болевой синдром, селенотерапия.

Селен (Se) — эссенциальный микроэлемент, который входит в состав активных центров ряда антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидаз, тиоредоксин и др.), защищающих клетки организма человека от оксидативного стресса [1, 12]. В основе механизма действия данного элемента лежит его способность к активному захвату свободных радикалов и гидроперекисей SeH-группами, что обуславливает выраженный антиоксидантный эффект. Селен подобно цинку в отличие от других металлов с переменной валентностью ведет себя преимущественно как антиоксидант и почти никогда как прооксидант [2, 11]. Свое воздействие на организм селен реализует через систему селенопротеинов, в состав которых он входит. В свободном состоянии по антиоксидантным свойствам селен не отличается заметно от других антиоксидантов (витамины А, Е, С, цинк), однако, когда он образует соединение с белками (селенопротеины), то его антиоксидантные эффекты значительно возрастают [1]. Регулятором активности селенопротеинов является концентрация селена в организме. В норме в плазме она достигает 74–139 мкг/л.

Изучение роли селенопротеинов в поддержании целостности гомеостаза выявило непосредственное влияние селена на развитие и функционирование ряда органов и систем, в частности поджелудочной железы (ПЖ). В эксперименте, на фоне искусственно созданного дефицита селена у животных, зафиксировано замедление развития ткани ПЖ. Со временем, на фоне сохраняющегося дефицита, отмечена инфильтрация ацинарной ткани железы макрофагами и фиб-

робластами, что сопровождалось уменьшением количества зимогенных гранул и повышением активности лизосомальных ферментов в цитоплазме ацинарных клеток [6, 9]. Одновременно с развитием атрофии ткани железы обнаружено уменьшение количества функционально активных митохондрий в ацинарных клетках ПЖ [1, 9]. Выявленная на фоне дефицита селена связь между фиброзом и атрофией ткани ПЖ, активностью лизосомальных ферментов и количеством зимогенных гранул в ацинарной ткани ПЖ позволила предположить, что селенодефицит является одним из факторов развития и прогрессирования хронического панкреатита (ХП). На сегодняшний день этот факт доказан многими, в том числе крупными, плацебоконтролируемыми исследованиями [4, 8, 11].

При изучении роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе тяжелых воспалительных процессов, в том числе ХП, отмечена избыточная продукция цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО-α, а в их продукции критическим является активирование фактора ядерной транскрипции NF-κB [2, 4].

Основной причиной недостатка селена при ХП является дефицит пищеварительных ферментов и неусваиваемость ряда нутриентов. Так, даже на фоне нормального поступления селена с диетой может развиваться нарушение его статуса из-за неэффективности функционирования механизмов утилизации или абсорбции селена. Особенно это касается больных ХП с преобладающей алкогольной этиологией заболевания, сопровождающейся резким дефицитом антиоксидантов. Су-

ществленную роль в развитии дефицита селена играет ятрогенный фактор — диетические рекомендации для больных ХП. Стремление врачей и пациентов к модификации диеты с целью стабилизации заболевания и уменьшения болевого синдрома приводит к уменьшению потребления микронутриентов, что интенсифицирует оксидативный стресс [4, 12]. Богатыми селеном продуктами питания являются печень, мясо, чеснок, лук, капуста [1, 5], однако не все они в необходимом количестве приемлемы для диетического питания при ХП. Доказано, что, независимо от этиологии ХП, у 41 % больных отмечается снижение уровня селена в сыворотке крови, а при развитии сахарного диабета (СД) он уменьшается еще на 12 % [11].

Доказан стимулирующий эффект селена на функцию β -клеток ПЖ, что в свою очередь способствует улучшению антиоксидантного статуса при СД, развившемся на фоне ХП.

Изучение прооксидантного статуса на фоне терапии селеносодержащими антиоксидантами выявило уменьшение содержания маркеров перекисного окисления липидов (TBARS) на 65 % и увеличение емкости неферментативной антиоксидантной системы (FRAP) на 65 % [5, 11].

Ряд исследований продемонстрировали перспективные результаты: применение антиоксидантов значительно уменьшало абдоминальную боль, потребность в анальгетиках, госпитализации, улучшало все параметры боли по сравнению с пациентами, лечившимися без антиоксидантов, увеличивало содержание гематологических маркеров антиоксидантной защиты (витамины Е, А, С, глутатион) [4, 6–9].

Выявлено значительное отличие между органическими селеносодержащими препаратами (селенометионина) и неорганическим селенитом натрия («Цефасел»). Как органический, так и неорганический селен легко всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). На основании результатов недавних исследований доказано, что абсорбция селена из селенита натрия составляет примерно 92 %, тогда как из селеноцистеина и метионина — примерно 98 % [3, 10].

Селен из селенита натрия в результате действия восстанавливающих субстанций (например, свободных радикалов) сразу попадает в пул селеноводорода и оказывается готовым для синтеза селенопротеинов. Селен, поступающий из органических соединений селена типа селеноцистеина или селенометионина, остается недоступным до тех пор, пока не освободится в процессе белкового обмена и катаболизма аминокислот. Особенно медленно селен высвобождается из селенометионина [1, 12].

Препараты селена на основе селенометионина используют в качестве пищевых добавок. Неорганический селенит натрия («Цефасель») является единственным препаратом, зарегистрированным в Украине для лечения дефицита селена [4].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения селенита натрия («Цефасель», производитель «Цефак КГ», Германия) у пациентов с ХП.

Задачи исследования:

1. Определить и сравнить уровни содержания селена в плазме крови у пациентов с ХП и здоровых лиц.
2. Подтвердить целесообразность применения препаратов селена в комплексной терапии пациентов с ХП.

Материалы и методы

Нами были обследованы 40 пациентов с ХП, которые проходили лечение на базе ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» и дали письменное согласие на участие в исследовании. В качестве группы контроля обследовано 20 практически здоровых лиц. Среди больных было 16 мужчин и 24 женщины в возрасте от 18 до 63 лет. Средний возраст — $(40,85 \pm 3,23)$ года. Средняя продолжительность заболевания составила $(5,2 \pm 3,35)$ года. У всех пациентов был диагностирован ХП алкогольной или билиарной этиологии. Анализ клинических проявлений ХП с использованием шкалы Likert осуществляли до лечения, на 5, 10, 15, 20, 25 и 30-й день лечения. Каждый симптом оценивался в баллах: 0 — отсутствие, 1 балл — легкие проявления, 2 балла — средневыраженные проявления, 3 балла — тяжелые проявления.

Клинико-лабораторную оценку проводили до и на 30-й день лечения. Содержание селена, показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) — определяли также до лечения и на 30-й день лечения.

Для инструментальной диагностики использовали ультрасонографию (ультрасонограф «Logic 5», США) до лечения и на 30-й день лечения, при необходимости компьютерную томографию (томограф General Electric STE Dual plus, США).

Пациенты были распределены на две группы. Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию: прифиния бромид 30 мг 3 раза в сутки, пантопразол по 40 мг/сут, препараты панкреатина (двухоболочечные) 60 тыс ЕД/сут на протяжении 30 дней. Пациенты 2-й группы получали стандартную терапию и селенит натрия («Цефасель»), который назначали по схеме 300 мкг/сут

в 3 приема в первые пять дней, затем по 200 мкг/сут в 2 приема до 30 дней. Пациенты продолжали принимать препарат еще 2 мес. После чего проводили оценку показателя «количество болевых дней в месяц». Оценивали частоту и выраженность побочных эффектов терапии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов компьютерных программ Excel 2003 (Microsoft), Statistica 6.0. for Windows (StatSoft Inc.).

Результаты и обсуждение

Диапазон содержания селена в плазме крови у обследованных нами больных с ХП был достаточно широк — от 40,3 до 119,6 мкг/л, при этом у 45 % больных этот показатель был ниже нормального значения. Средний уровень селена в плазме крови у пациентов с ХП составлял $(64,99 \pm 3,2)$ мкг/л, что было достоверно ниже среднего показателя в группе контроля $((83,3 \pm 3,26)$ мкг/л; $p < 0,001$). В группе контроля селенодефицит выявлен достоверно реже — у 15 % лиц ($p < 0,001$).

Селен входит в структуру активного центра фермента глутатионпероксидазы и участвует, таким образом, в поддержании в клетке перекисного гомеостаза [1]. Следовательно, возможно повышенное потребление микроэлемента на фоне активации процессов свободнорадикального окисления.

Проведенное нами исследование гендерных особенностей содержания селена в сыворотке крови у пациентов с ХП не выявило достоверных отличий. У мужчин этот показатель составил $(62,7 \pm 4,1)$ мкг/л, у женщин — $(65,45 \pm 3,1)$ мкг/л ($p > 0,05$).

Наиболее частым клиническим проявлением заболевания была боль в верхних отделах живота, чаще опоясывающая, иррадиирующая в спину, — у 100 % пациентов. В процессе лечения проводили анализ симптома каждые пять дней. Выявля-

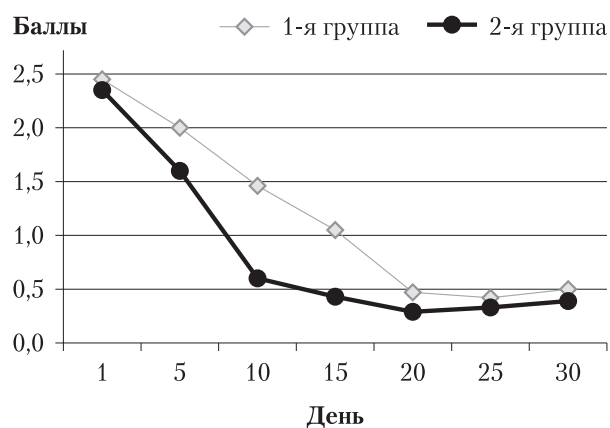


Рис. 1. Динамика абдомінальної болю при ХП у обстежуваних хворих

ны достоверные отличия в достижении противоболевого эффекта на 5, 10 и 15-й день лечения (рис. 1). Так, средняя оценка боли на 5-й день лечения составила в 1-й группе $(2,0 \pm 0,12)$ балла против $(1,6 \pm 0,13)$ балла во 2-й группе ($p < 0,05$), на 10-й день — соответственно $(1,45 \pm 0,13)$ и $(0,6 \pm 0,12)$ балла ($p < 0,001$). Подобная тенденция сохранялась и на 15-й день лечения — $(1,05 \pm 0,12)$ и $(0,42 \pm 0,12)$ балла ($p < 0,001$). По средней оценке на 20, 25 и 30-й дни лечения достоверной разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Изжога выявлена у трети пациентов в обеих группах (табл. 1), при этом интенсивность этого симптома оценивалась в среднем 1,75 бала. Этот симптом выявляли чаще у пациентов с алкогольным панкреатитом. На тошноту жаловалась половина пациентов с ХП, на эпизодическую рвоту — 20 и 25 % пациентов соответственно, ее интенсивность оценивалась в среднем 1,2 балла. Послабление стула беспокоило 2/3 больных, средний балл интенсивности этого симптома составлял 1,3.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений ХП

| Симптом | 1-я группа (n = 20) | | | | 2-я группа (n = 20) | | | |
|------------------|-------------------------|---------------|--------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------|---------------|
| | Количество пациентов, % | | Средний балл | | Количество пациентов, % | | Средний балл | |
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Боль, дискомфорт | 100 | 30 | 2,35 | 0,3 | 100,0 | 42,1 | 2,45 | 0,4 |
| Изжога | 30 | 5 | 1,5 | 0,2 | 30 | 5 | 2 | 0,2 |
| Тошнота | 50 | 15 | 1,4 | 0,8 | 55 | 20 | 1,2 | 0,6 |
| Отрыжка | 30 | 10 | 1,6 | 0,6 | 35 | 10 | 1,5 | 0,8 |
| Рвота | 20 | — | 1,2 | — | 25 | — | 1,2 | — |
| Нарушения стула | 60 | 16,2 | 1,3 | 0,4 | 65 | 19,4 | 1,3 | 0,6 |
| Астения | 65 | 30 | 1,8 | 1,1 | 60 | 25 | 1,7 | 1,2 |

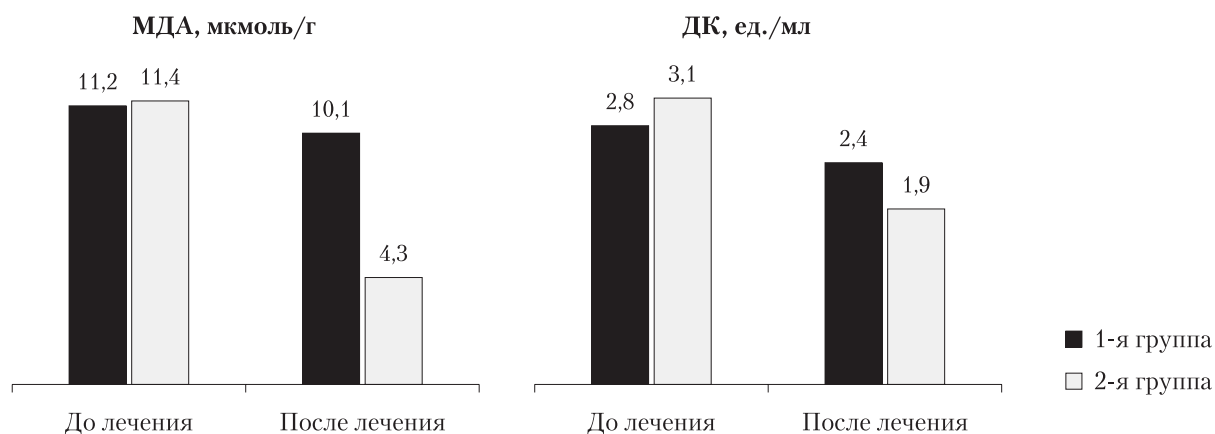


Рис. 2. Показатели ПОЛ у больных ХП в динамике лечения

Частыми были проявления астеноневротического синдрома: на слабость и астению жаловались 65 % пациентов 1-й группы и 60 % — 2-й, при этом средний балл интенсивности составлял 1,8 и 1,7 соответственно.

Показатели клинических анализов крови, мочи и кала, биохимического анализа крови выявили признаки повышения СОЭ, лейкоцитоза, минимальной гиперAMILаземии, уровня С-реактивного протеина, сиаловых кислот и серомукоида, минимальной диспротеинемии, стеатореи 1-го и 2-го типа, амилореи и креатореи. Достоверных отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Динамика клинических симптомов была позитивной у всех больных, симптомы или исчезали, или снижалась их интенсивность (см. табл. 1). В исследуемых группах после проведенного лечения отмечена положительная динамика проявлений диспепсического синдрома. Изжога и отрыжка сохранялись у 5–10 % пациентов в каждой группе. На рвоту жалоб не было ни у одного больного. Симптомы астении сохранялись у 30 % больных 1-й группы и у 25 % — 2-й. Эти пациенты дополнительно консультированы психотерапевтом.

Положительная динамика патологически измененных лабораторных показателей отмечена в обеих группах на 30-й день лечения, при этом достоверных отличий между ними отмечено не было.

Анализ содержания селена в плазме на 30-й день показал достоверное повышение данного показателя по сравнению с исходной величиной только во 2-й группе ($(96,5 \pm 3,29)$ мкг/л против $(63,3 \pm 3,28)$ мкг/л ($p < 0,001$)), тогда как в 1-й группе — $(70,7 \pm 2,3)$ и $(68,7 \pm 3,05)$ мкг/л ($p > 0,05$). Выявлена достоверная разница между показателями после лечения ($(70,7 \pm 2,3)$ и $(96,5 \pm 3,29)$ мкг/л соответственно ($p < 0,001$)). Это свидетельствует об эффективности препарата «Цефасель» для лечения селенодефицита.

До лечения отмечено повышение уровня МДА и ДК в обеих группах пациентов с ХП (рис. 2). После лечения отмечено снижение обоих показателей во 2-й группе, тогда как в 1-й значимого снижения показателей не выявлено ($p > 0,05$).

Выявлена достоверная разница по показателю «количество болевых дней в месяц» между группами — 38,3 % ($(18,5 \pm 3,2)$ дня у пациентов 1-й группы и $(11,4 \pm 2,9)$ дня — 2-й).

Нами также изучены побочные эффекты двух сравниваемых схем (табл. 2).

Из побочных эффектов выявлены сухость и привкус во рту, крапивница. Частота и выраженность эффектов была сопоставима в исследуемых группах. При этом сухость во рту, наиболее вероятно, была ассоциирована с приемом прифиния бромида. У одного пациента из 2-й группы потребовался дополнительный прием лоратадина в связи с возникшей крапивницей и отмена препаратов.

Таким образом, в нашем исследовании было подтверждено значение селенодефицита в патогенезе ХП. Проблема быстрого активного купирования боли при обострении ХП является очень важной в терапии заболевания, распространенность которого в Украине постоянно возрастает. Учитывая полученные данные о влиянии селенита натрия («Цефасель») на проявления абдоминально-болевого синдрома, этот пре-

Таблица 2. Частота побочных эффектов в исследованных группах, %

| Симптом | 1-я группа (n = 20) | 2-я группа (n = 20) |
|----------------|---------------------|---------------------|
| Сухость во рту | 25 | 20 |
| Привкус во рту | 10 | 5 |
| Аллергия | — | 5 |

парат может рассматриваться в качестве патогенетического антиоксидантного средства в комплексном лечении ХП.

Выводы

У пациентов с ХП чаще встречается селенодефицит, чем у практически здоровых лиц.

Патогенез ХП тесно связан с оксидативным стрессом.

Применение селенита натрия — «Цефаселя» позволяет значительно повысить уровень селена и нормализовать показатели ПОЛ.

«Цефасель» является эффективным и безопасным препаратом в комплексном лечении ХП как на начальном этапе купирования обострения заболевания, так и для контроля за клиническими проявлениями (в первую очередь, болью) после достижения ремиссии.

Список литературы

1. Гамошинский М.Д. Селен в питании человека // Тер. архив.— 2007.— № 3.— С. 6—10.
2. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения // Трудный пациент.— 2007.— № 14.— С. 13—17.
3. Огнерубова И.Н., Поддубная И.В. Применение селена в онкологии // Consilium medicum — 2009.— Режим доступа к журналу: <http://www.consilium-medicum.com/article/18663>.
4. Фадеев Г.Д., Дубров К.Ю. Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом // Сучасна гастроентерологія.— 2010.— № 5 (55).— С. 69—75.
5. Ashton K., Hooper L., Harvey L.J. et al. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review [Электронный ресурс] // Am. J. Clin. Nutr.— 2009.— Режим доступа к журналу: <http://www.ajcn.org/content/suppl/2009/05/20/ajcn.2009.272>.
6. Bhardwai P. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis // Gastroenterol.— 2009.— Vol. 136.— P. 149—159.
7. Bowrey D.J. Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy // HPB Surg.— 1999.— Vol. 11, N 4.— P. 207—215.
8. Campbell S.C., Aldibbiat A., Marriott C.E. et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function // FEBS Lett.— 2008.— Vol. 582 (15).— P. 2333—2337.
9. Gachago C., Draganov P.V. Pain management in chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 14 (20).— P. 3137—3148.
10. Noguchi T., Langevin M.L. et al. Biochemical and histochemical studies of the selenium deficient pancreas in chicks.— Department of Poultry Science and Graduate School of Nutrition, Cornell University, Ithaca, New York, 1974.
11. Quilliot D., Walters E., Bonte J.P. et al. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis // Am. J. Clin. Nutrition.— 2005.— Vol. 81.— P. 1117—1125.
12. Xia Y., Hill K.E., Li P. et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects review [Электронный ресурс] // Am. J. Clin. Nutr.— 2010.— Режим доступа к журналу: 42.DC1.html <http://www.ajcn.org/content/suppl/2010/08/20/ajcn.2010.296>.

Г.Д. Фадеев, К.О. Просоленько, К.А. Лапшина

Можливості селенотерапії при хронічному панкреатиті

Наведено власний досвід використання препарату селену (селеніт натрію) у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Виявлено наявність селенодефіциту та порушень показників оксидативного стресу у більшості пацієнтів з хронічним панкреатитом, при цьому середній вміст селену у пацієнтів з хронічним панкреатитом був достовірно нижчим за аналогічний показник у групі контролю. Доведено, що терапія з використанням селеніту натрію («Цефасель») є більш ефективною, ніж класична терапія, завдяки більш швидкому та вираженому купіруванню абдомінального болю. На тлі лікування виявлено значне зростання вмісту селену в плазмі крові та зменшення рівня показників перекисного окиснення ліпідів.

G.D. Fadeenko, K.A. Prosolenko, E.A. Lapshina

Possibilities of selenium therapy in chronic pancreatitis

The work presented own experience with the drug selenium (sodium selenite) in patients with chronic pancreatitis. It has been revealed that most patients with chronic pancreatitis suffered from selenium deficiency and violations of oxidative stress indices, with the significantly lower average selenium levels in patients with chronic pancreatitis than in control group. It has been shown that therapy with sodium selenite (Cefasel) was more effective than standard therapy, due to more rapid and intense relief of abdominal pain. The significant increase of plasma selenium levels and reduction of lipid peroxidation indices have been established against the background of selenium therapy.

Контактна інформація

Фадеев Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., заступник директора ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» 61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а. Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 21 березня 2012 р.